

# NOUVELLE UTILISATION DE PHOSPHOLIPIDES D'ORIGINE ANIMALE EN THERAPEUTIQUE ET/OU DIETETIQUE

Publication number: JP2000516261 (T)

Publication date: 2000-12-05

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: A23L1/30; A61K31/202; A61K31/66; A61K35/30; A61K 35/54;  
A61P26/00; A61P26/28; A23L1/30; A61K31/185; A61K31/66;  
A61K35/00; A61K35/48; A61P25/00; (IPC1-7) A23L1/30;

Also published as:

FR2762993 (A1)

US806913A (A)

RU2205646 (C2)

PT920322 (E)

WO9850062 (A1)

more >>

- European: A23L1/30C2; A61K35/30; A61K35/48

Application number: JP19980547786T 19980505

Priority number(s): WO1998FR00900 199805 05; FR19970005582 19970506

Abstract not available for JP 2000516261 (T)

Abstract of corresponding document: FR 2762993 (A1)

The invention concerns a novel use of phospholipids of animal origin in therapy and/or dietetics, more particularly the use of phospholipids rich in long-chain polyunsaturated fatty acids derived from animal brains or hen's eggs, to produce a pharmaceutical and/or dietary composition to regulate melatonin secretion.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12)公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2000-516261

(P2000-516261A)

(43)公表日 平成12年12月5日(2000.12.5)

(51)Int.Cl'	識別記号	F I	7-20-1 (参考)
A 6 1 K 35/54		A 6 1 K 35/54	
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	A
A 6 1 K 31/202		A 6 1 K 31/202	
31/66		31/66	
35/30		35/30	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 25 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号	特願平10-547786	(71)出願人 アンスティチュ ドゥ ルシェルシュ ピ オロジク ソシエテ アノニム フランス国 78340 レークレイースゥー
(86) (22)出願日	平成10年5月5日(1998.5.5)	ボワ ボワト ポタル 71
(85)翻訳文提出日	平成11年1月6日(1999.1.6)	(72)発明者 ボンロワ イブ スイス国 1820 モイテロー ケ アーネ
(86)国際出願番号	P C T / F R 9 8 / 0 0 9 0 0	スト アンスルム 4ア
(87)国際公開番号	W O 9 8 / 5 0 0 5 2	(74)代理人 弁理士 越場 勝
(31)優先権主張番号	9 7 / 0 5 5 8 2	
(32)優先日	平成9年5月6日(1997.5.6)	
(33)優先権主張国	フランス (F R)	

最終頁に統く

(54)【発明の名稱】 動物リン脂質の治療および／または食事療法での新規な使用

## (57)【要約】

治療および／または食事療法での動物から得られたリン脂質の新規な使用。特に、メラトニンの分泌を調節するための製剤および／または食事療法用組成物を製造するための、動物の脳または糞便から得られた長鎖ポリ不飽和脂肪酸を豊富に含むリン脂質の使用。

## 【特許請求の範囲】

1. 動物の脳または鶏卵から得られる長鎖ポリ不飽和脂肪酸含有率の高いリン脂質の、メラトニン分泌を調節するための製剤および／または食事療法用組成物製造での使用。
2. リン脂質がアラキドン酸(20:4n-3)およびドコサヘキサエン酸すなわちDHA(22:6n-3)を高い含有率で含む請求項1に記載のリン脂質の使用。
3. 上記リン脂質を、経口または非経口投与可能な無毒で薬学上許容される賦形剤、希釗剤または不活性キャリアと組み合わせた製剤および／または食事療法用組成物で使用する、請求項1または2に記載のリン脂質の使用。
4. 製剤および／または食事療法用組成物で上記リン脂質を少なくとも一種のビタミンと組み合わせる請求項1～3の少なくとも一項に記載のリン脂質の使用。
5. 製剤および／または食事療法用組成物で上記リン脂質を少なくとも一種の微量元素と混合する請求項1～4の少なくとも一項に記載のリン脂質の使用。
6. 製剤および／または食事療法用組成物で上記リン脂質を少なくとも一種の無機塩と組み合わせる請求項1～5の少なくとも一項に記載のリン脂質の使用。
7. 夜間の睡眠の質および日中の注意力向上させる製剤および／または食事療法用組成物を製造するための請求項1～6のいずれか一項に記載のリン脂質の使用。
8. 記憶および学習能力向上させる製剤および／または食事療法用組成物を製造するための請求項1～6のいずれか一項に記載のリン脂質の使用。
9. 上記リン脂質を単位投与量当たり10～300mgの量投与する請求項1～8のいずれか一項に記載のリン脂質の使用。

### 【発明の詳細な説明】

#### 動物リン脂質の治療および／または食事療法での新規な使用

本発明は、動物から得られたリン脂質の治療および／または食事療法への新規使用に関するものである。

本発明は特に、メラトニン分泌作用を有する治療および／または食事療法用組成物を製造するためのポリ不飽和脂肪酸を豊富に含むリン脂質の利用に関するものである。

これまでの研究では、メラトニンすなわち松果腺で生成される神経ホルモンはヒトの内生調節機構として働くことが明らかにされている(Armstrong—メラトニン：哺乳動物の体内ツaitグーパー、Pineal Res.Rev.、第7号、第157～202頁、1989年)。メラトニンの主たる薬理学的特性としては筋弛緩作用、鎮静、睡眠および精神安定効果が挙げられる(Sudgen,D.、マウスおよびラットにおけるメラトニンの精神薬理学的效果—薬理学誌、Exp.Ther.、第227号、第587～591頁、1983年)。

メラトニンはストレスに起因する免疫不全症を緩和し(Mestroni、メラトニン、ストレスと免疫系、松果体Res.Rev.、第7号、第203～206頁、1989年)、特にマウスにおいて寿命を延ばす。

メラトニンおよびその主な肝代謝産物(6-ヒドロキシメラトニン)は実験で膜における過酸化脂質の生成を防止した(R.J.Reiter、メラトニンの酸化防止能力：受容体を必要としない新しい作用—神経内分泌学レター、第15号、第103～116頁、1993年)。

近年、多くの研究者が松果腺とメラトニンの両方を老化および老化に関連する病気の原因とみなしている。これらの理論はメラトニンが多く生物学的機能に果たす大きな役割と、生体におけるメラトニン生成が年齢に従って徐々に下降することから導き出されたものである(R.J.Reiter—老化と松果腺およびメラトニン；老人学専門誌、第30号：第199～212頁、1995年)。

人におけるメラトニンの効果を調べるためにいくつかの臨床試験が実施されてきた(R.Wurtman、人の気分および動作に対するメラトニンの作用、脳研究、第32号：第201～207頁、1984年；R.Brook、ジェット機疲れの治療としてのメラ

トニンの二重盲試験、生物精神医学、第33号：第526～530頁、1993年）。その他、アルツハイマー病の進行に及ぼすメラトニンの影響を確認するための研究も実施された(C.P., Maurizi、アルツハイマー病の謎と、メラトニンによるその防止)

。

メラトニンの慢性的使用がこのホルモンの摂取が明らかに有害ではない場合でも論議の対象となっている。しかし、松果腺、特に食物供給によるメラトニン生成の調節を研究するのは有意義である。

松果腺のn-3脂肪酸含有量は $\alpha$ -リノール酸(18:n-3)が不足した餌を与え続けた動物において大幅に減少することがわかっている。リン脂質グリセリドについて最も激しい変化が起こる。すなわち、その22:n-3脂肪酸の含有率が10.14%から2.33%に減少する。この状況では媒質へのメラトニンの放出によって測定した培養したラット松果腺の活動は低下している(N.Sadra、培養ラット松果腺へのメラトニンの放出におけるn-3脂肪酸が不足した餌の影響、神経科学誌、第61号：第1057～1063頁、1993年)。

アラキドン酸(20:4n-6)およびドコサヘキサエン酸すなわちDHA(22:6n-3)は松果腺の主たるポリ不飽和脂肪酸である。両脂肪酸は脂質全体の25%近くを占める。これらは魚油におけるトリグリセリドや脳や卵から得られる動物リン脂質として存在することもある。

各種の実験によって、動物リン脂質が非常に多様な用途に用いられるDHAおよびアラキドン酸の最も優れた補充栄養を成すことが証明されている。このことから、リン脂質は、それ自体で生物膜の形成プロックであると言える。

従って、本出願人は欧州特許第502,766号、欧州特許第502,765号、フランス国特許第2,714,574号、欧州特許出願第95,923,373号および欧州特許第95,923,374号において、食事療法および治療の目的に使用されるリン脂質をすでに開示している。

本発明の対象は、メラトニン分泌を調節する製剤および／または食事療法用組成物を製造するための動物の脳または鶏卵から得られる長鎖ポリ不飽和脂肪酸に豊んだリン脂質の使用にある。

長鎖ポリ不飽和脂肪酸は主として松果腺すなわちアラキドン酸(20:4n-6)

およびドコサヘキサエン酸すなわちDHA (22:6n-3) にみいだされる。

このリン脂質は無毒の薬理学的に許容される賦形剤、希釈剤または不活性キャリアと組み合わせて経口または非経口投与に適した製剤および／または食事療法用組成物が製造される。

投与経路に適した賦形剤および希釈剤の例としては、経口投与用には炭酸カルシウム、リン酸トリカルシウム、リン酸マグネシウム、アルミナ、コロイドシリカ、カオリン、クレー、珪酸アルミニウム、珪酸カルシウムおよび酸化鉄が挙げられ、非経口的投与用には水または水性液等の無機物質が挙げられる。

不活性キャリアは澱粉、デキシトリン、ラクトース、セルロース、合成セルロース誘導体、アルギン酸塩、カラゲーナン、カゼイン、脂肪酸、蠍または樹脂等の有機系のものでよい。

このリン脂質はさらに、ビタミン、微量元素または無機塩等、その他の補助活性成分と組み合わせることもできる。

ビタミンは、例えば、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、葉酸、パントテン酸、ジヒドロ葉酸、ビタミンPP等のB群に属するものでよい。微量元素の例としてはセレン、リチウム、ルビジウムが挙げられ、無機塩としては例えばマグネシウム塩を挙げることができる。

本発明による組成物は、経口アンプル、バイアル、ゼラチン質カプセル、カプセル、剤皮で被覆または未被覆の錠剤、タブレット、パスタ、顆粒剤、甘味料を添加または添加しない香味付きまたは香味なしの粉末として提供される。

これら組成物は、例えばゲル状製剤や経口懸濁液あるいは水中油形乳濁液のような液体の投与形態として提供することも可能である。

リン脂質は、一回の投与単位当たり、10～300mgの量を投与する。

本発明のリン脂質は、夜間の睡眠の質、日中の覚醒状態、記憶および学習能力の向上を可能にするための製剤および／または食事療法用組成物を製造するために使用される。

以下の実施例および実験によって、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明がこれらに制限されるものではない。

実施例I

哺乳動物の脳から抽出したアラキドン酸およびDHAの含有率が高いリン脂質を基材とする組成物の製造

脳リン脂質	10から300m g
濃縮麦芽油	10から100m g
ラクトース	50から200m g
リン酸三カルシウム	10から100m g
カゼイン塩	15から50m g
臭化マグネシウム	5から20m g
(ゼラチンカプセル1個当たり)	

実施例II

アラキドン酸およびDHAの含有率が高いリン脂質を基材とするゼラチン質カプセル

脳リン脂質	10から300m g
ビタミンB1	0.7から4.2m g
ビタミンB2	0.8から4.8m g
ビタミンB6	0.5から5m g
葉酸	100から600m g
ラクトース	50から200m g
スレアリンマグネシウム	50から30m g
コロイドシリカ	5から25m g
(ゼラチンカプセル1個当たり)	

以下の実験では本発明の動物リン脂質の治療への適用、すなわちメラトニン分泌の調節作用を説明する。

本発明のリン脂質の薬理学的試験および治療への適用

## 1-試験

動物リン脂質はブタの脳または鶏卵から適切な溶剤を用いて抽出した。これらの動物にはn-3系の脂肪酸を豊富に含む特別餌を与え続けた。

リン脂質抽出手順および条件は、欧州特許出願第95,923,373号（鶏卵からの抽出）および第95,923,374号（ブタの脳からの抽出）に記載されている。

最終生成物は通常タイプのリン脂質を含んでいたが、その比率は抽出源によつて違った。

リン脂質の種類	脳リン脂質	鶏卵リン脂質
スフィンゴミエリン	5-10 %	
ホスファチジルコリン	20-30 %	70 %
ホスファチジルセリン	15-20 %	5 %
ホスファチジルイノシトール	3-5 %	
ホスファチジルエタノールアミン	30-40 %	16 %
ホスファチジル酸	3-5 %	2 %
リゾリン酸	2-10 %	2-5 %

雌鶏に通常の餌を与えた場合には、脂肪酸の含有率は脳のリン脂質と鶏卵のリン脂質でほぼ等しくなった（下記の表を参照）。

て違った。

脂肪酸	脳リン脂質	鶏卵リン脂質
飽和脂肪酸	37.5 %	40 %
モノ不飽和脂肪酸	37.6 %	30 %
ポリ不飽和脂肪酸（n-6） アラキド酸	15 % (4-5 %)	19 % (4-5 %)
ポリ不飽和脂肪酸（n-3） エイコペンタ酸（EPA） ドコサヘキサエン酸（DHA）	10 % (0.3 %) (9 %)	9 % (0.4 %) (8 %)

## 2 - 動物実験

### 実験の手順

#### a) 動物および動物の餌

四つの動物グループについて実験した：

#### 1) グループ1および2

グループ1および2はウイスター（Wistar）ラットから構成される。これらの

ラットには二世代にわたって、落花生とナタネ種子の混合物(60/40)を6%含む餌を与える(このグループを「対照グループ」または「ナタネ種子グループ」と呼ぶ)、あるいは、落花生油だけを与える(このグループは、「n-3不足グループ」または「落花生グループ」と呼ぶ)。

対照グループに与える餌は、18:2n-6および18:3n-3の脂肪酸がバランスの取れたものである。

## 2) グループ3および4

グループ3および4は対照グループ(「ナタネ種子」)またはn-3不足グループ(「落花生」)に含まれる母ラットから生まれ、既に離乳させた生後21日のラットから構成される。これらのラットには、動物リン脂質(「P L」)を追加し、n-3脂肪酸を豊富に含む餌を与え続け、不足グループ用の餌100g当たり200mgのn-3脂肪酸を摂取させ(このグループは、n-3不足+P Lグループまたは「落花生」+P Lと呼ばれる)、対照ラット用の餌100g当たり400mgのn-3脂肪酸を摂取させるようにした(このグループは、対照+P Lグループ、または「ナタネ種子」+P Lと呼ばれる)。

ラットの餌は実験が終わるまで上記のように続けた。

## b) 尿採取

動物を代謝監視籠に入れた後、厳密に制御した条件に維持する(光りを和らげ、温度を21±0℃に保ち、餌および飲み物は自由に与える)。隔離によるストレスに5日間配慮する。このようにして、この期間、試料は一切取り出さなかつたが、尿の量の再現性は検査した。この5日間が過ぎた後、各ラットから尿を採取した。

## c) 結果

松果腺脂肪酸の投与によって、n-3系の脂肪酸、特にD H Aに関して、各グループに大きな差があることがわかった。

リン脂質(P L)の追加によって、22:6n-3脂肪酸の比率が大幅に増加した。

表I

	「ナタネ種子」 対照グループ	「落花生」 n-3 不足グル ープ	対照グループ + 動物リン脂質	n-3 不足グル ープ + 動物リン 脂質
22:6n-3	7.2 %	1 %	10.6 %	11.3 %
$\Sigma n-3$	8.5 %	1.2 %	12 %	12.3 %
$\frac{n-6}{n-3}$	3.1	27.3	2.2	2.1
$\frac{20:4n-6}{22:6n-3}$	1.83	15.3	1.3	1.3

これら動物では、夜間のメラトニン分泌は対照グループに対してn-3不足グループが32%少ないことがわかった。

これに対して、動物リン脂質を摂取した場合、n-3不足グループと比較して尿中のメラトニン分泌は75.8%多く、対照グループに対しては31%多かった。

図1は、5週間にわたって行った連続した二日間の夜間測定に基づき、日中（J）および夜間（N）のラットの尿中のサルファトキシメラトニン分泌に対する各食餌法の影響を示す。

横軸はJ/N比を、また、縦軸は12時間にわたり尿中に分泌されたサルファトキシメラトニンの量を示す。

点々を打った灰色の四角 [■] は、n-3 不足「落花生」グループを、間隔の広い斜線を引いた四角 [▨] は、「ナタネ種子」対照グループを、点を密に打った黒い四角 [●] は、動物リン脂質を追加したn-3 不足「落花生」グループ、また

斜線を密に引いた四角 [▨] は、動物リン脂質を追加した「ナタネ種子」対照グル

ープをそれぞれ表す。

(a) :  $p < 0.01$  「ナタネ種子」(「落花生」に対して)

(b) :  $p < 0.01$  「落花生」 + P L (「落花生」に対して)

(c) :  $p < 0.01$  「ナタネ種子」 + P L (「ナタネ種子」に対して)

#### d) 結論

これらデータから、リン脂質の摂取は松果体に関してn-3脂肪酸不足を矯正し、ポリ不飽和脂肪酸を豊富に含むリン脂質の摂取はメラトニン生成を刺激し得ることがわかった。

### 3. よく眠れない人に対する脳リン脂質の効果に関する実験

#### a) 実験条件

よく眠れないという24人の健常な被験者（男女を含み、平均年齢は30.3歳）に対して次のような実験を行った。

これら被験者は、下記四つのうちの少なくとも二つを満たさなければならない。

◦

A) 寝入るまでの時間 :  $\geq 20$ 分

B) 夜間に目覚める時間 :  $\geq 60$ 分

C) 夜間に目覚める回数 : 4

D) 睡眠時間 :  $\leq 6$  時間30分

これらの基準は連続二晩の間二つのポリグラフ記録によって証明された。これらのポリグラフ記録はRechtschaffenおよびKaleの採点方法で算定された。

コクランおよびコックスのランダム分布表に従って均等に分けた二つのグループに対して、四つのゼラチン質カプセルを毎日服用させることにより、9週間にわたって二つの盲実験を並行して行った。

グループA : ゼラチン質カプセル1個当たり15mgの脳リン脂質

グループB : 偽薬

被験者は、寝入るまでの時間、目覚めた時の覚醒状態、睡眠持続時間に関する3段階類推採点表に従い、各自の睡眠について毎日記録し、最後に、病院のスタッフが配った質問表に答えた。

#### b) 結果

A) グループAの被験者はグループBの被験者より深い眠りを経験したと報告した。図2はグループAおよびBの睡眠の深さの等級を示す。横軸は週数を示し、縦軸は睡眠の深さの等級を示す。

B) 目覚める回数についてはグループAの被験者(0~1回)はグループBの被験者(1~2回)より少なかったと報告した。図3はグループAおよびBについて夜間目覚めた回数を示す。横軸は週数を示し、縦軸は夜間に目覚めた回数を示す。

C) グループAの被験者はグループBの被験者と比較して夜間眠れずに過ごす時間が少なくなったことも報告している。図4はグループAおよびBについて、夜間目が覚めていた時間を示す。横軸は週数を、縦軸は夜間目が覚めていた時間(分)を示す。

D) 合計睡眠時間はグループB(362分±28分の睡眠時間)に対してグループA(445分±29分の睡眠時間)が大きく上回った。図5はAおよびBの両グループの合計睡眠時間を示す。横軸は週数を、縦軸は合計睡眠時間(分)をそれぞれ示す。

E) 日中の眠気および居眠りの回数はグループAよりグループBの方が多かった。図6はAおよびBの両グループが眠気を感じた回数を示す。横軸は週数を、縦軸は眠気を感じた回数を示す。

### c) 結論

これらの結果は、睡眠の質、睡眠時間および日中の覚醒状態に対する脳リン脂質の好ましい効果を証明するものである。

#### 4. よく眠れない人の精神運動性に関する日中の実験

##### a) 実験条件

この実験は睡眠を専門とする大学病院施設において実施した。この調査のためによく眠れないという16人を選び、二つの完全に均等なグループに分けた。2カ月にわたって両グループに化合物A(1カプセル当たり15mgの脳リン脂質)または化合物B(偽薬)のいずれかを含むカプセル4個を毎日服用させた。被験者に対して、1、15、43および57日に、一連の精神運動性に試験を行った。分散

分析法(ANOVA)を用いて、統計的にデータを評価した。

### b) 結果

#### 1) 注意力試験(コンピュータ利用)

平均反応時間はグループAで大幅に増加した。エラーの回数はグループA(2.48)に対し、グループB(4.58)で大幅に増加した( $p=0.0005$ )。図7は注意力試験を示す。斜線を引いた四角がグループAを示し、白い四角がグループB(偽薬)を示す。横軸は、試験が実施された時間を、縦軸はエラー数を示す。

#### 2) 手作業試験

この試験により、視覚-運動の協調(組み立て)の最も複雑な試験を向上させることができ証明されたが、非常に単純な作業の試験では有効ではないことがわかった。

#### 3) 十字記号試験

正確な十字をした記号の比率はグループAの方がはるかに大きかったが、速度に関しては影響は認められなかった。

#### 4) 口頭聴覚試験

記憶された単語数はグループB(75.64%)よりグループA(79.96%)の方が多かった。学習速度はグループB(5.54)より、グループA(4.76)の方がはるかに速かった。図8はグループAおよびBの学習速度を示す。グループAは斜線を引いた四角で示し、グループB(偽薬)は白い四角で示した。横軸は試験が実施された時間を、縦軸は学習速度を示す。エラー数はグループB(1.82)に対してグループA(0.56)ははるかに少なかった。図9はグループAおよびBのエラーカー数を示す。グループAは斜線を引いた四角で示し、グループB(偽薬)は白い四角で示した。横軸は試験が実施された時間を、縦軸はエラー数を示す。

これらの結果から脳リン脂質は学習および記憶能力を非常に高め、これはメラトニンの分泌の増加と関連すると結論付けることができる。

#### 5) 数字列試験

この試験では一列の数字ができる限り長く反復する。両グループ間に大きな差はみられなかった。

## 6) 遅延視覚認識試験

認識された対象の数は両グループ間で変わらなかった。

従って、結論として、脳リン脂質の摂取によって学習および記憶作用に関する記憶力が高まると言える。これらの結果は、睡眠の質および日中の注意力の向上を証明した前記実験と一致するものである。

これらデータから、学習能力への効果を理解することができる。

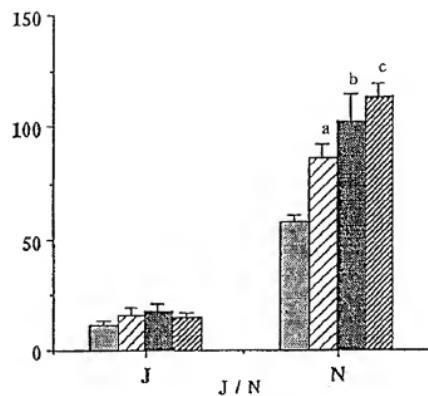
以上の実験調査によって、哺乳動物の脳または適切な餌を与えた雌鶏の卵から得られたDHAおよびアラキドン酸を豊富に含むリン脂質の摂取はメラトニンの分泌を誘導し、最終的に、睡眠の質および学習能力を向上させることができた。

メラトニン分泌を調節することを目的とした本発明の製剤および／または食事療法用組成物は、通常夜間に血漿中のメラトニン濃度の減少が認められる高齢者や、よく眠れない人に特に適している。

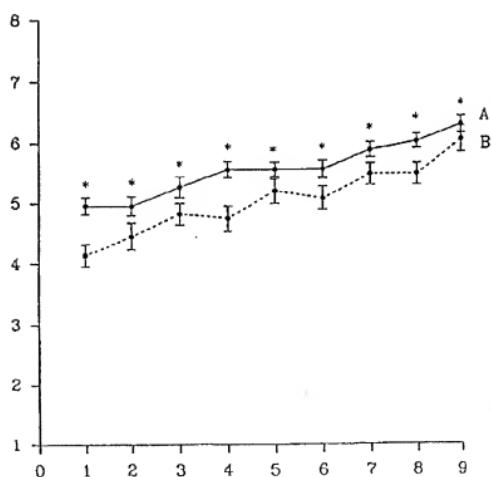
本発明の製剤および／または食事療法用組成物は、睡眠および睡眠の質、覚醒状態および注意力、気分、学習および記憶作用に極めて優れた効果をもたらす。

メラトニンの酸化防止作用およびそのフリーラジカル補足剤としての作用によって本発明の製剤用組成物は老化の進行を遅くするために使用することもできる。特にアルツハイマー病はその好適な対象である。この疾病ではメラトニンの夜間分泌がほとんどない。

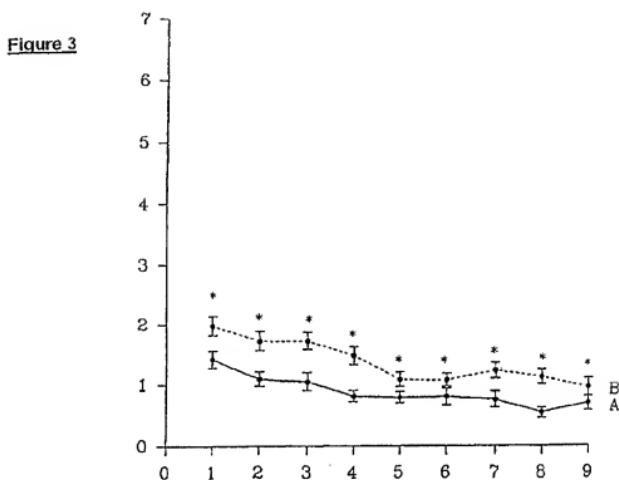
【図1】

Figure 1

【図2】

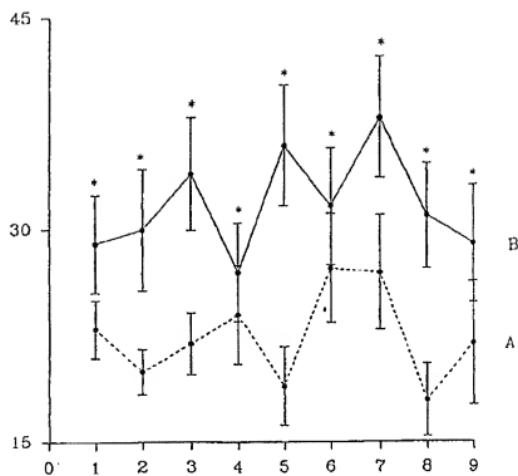
Figure 2

【図3】

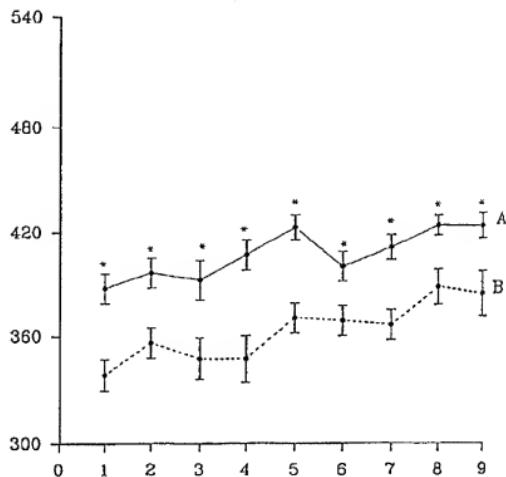


【図4】

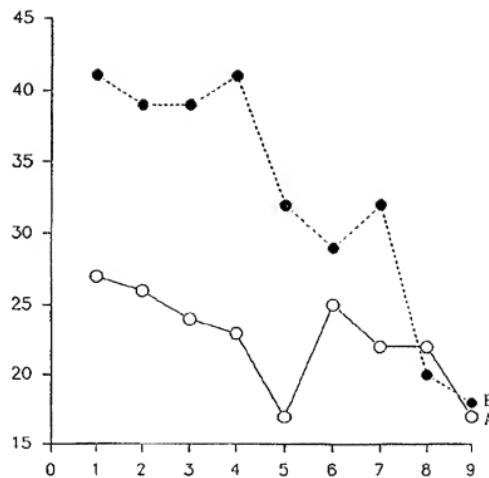
Figure 4



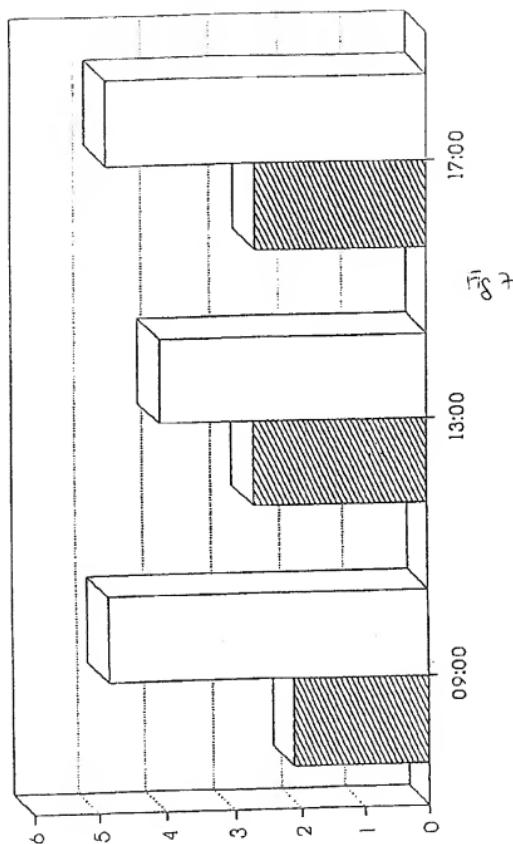
【図5】

Figure 5

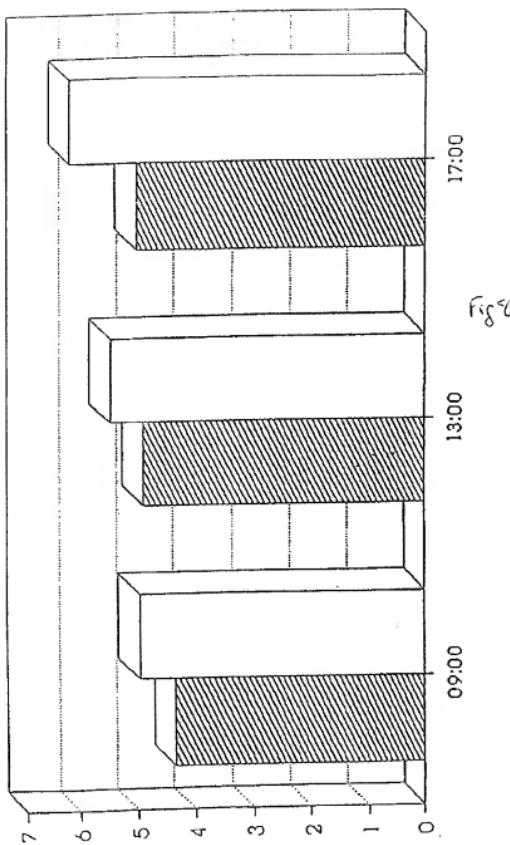
【図6】

Figure 6

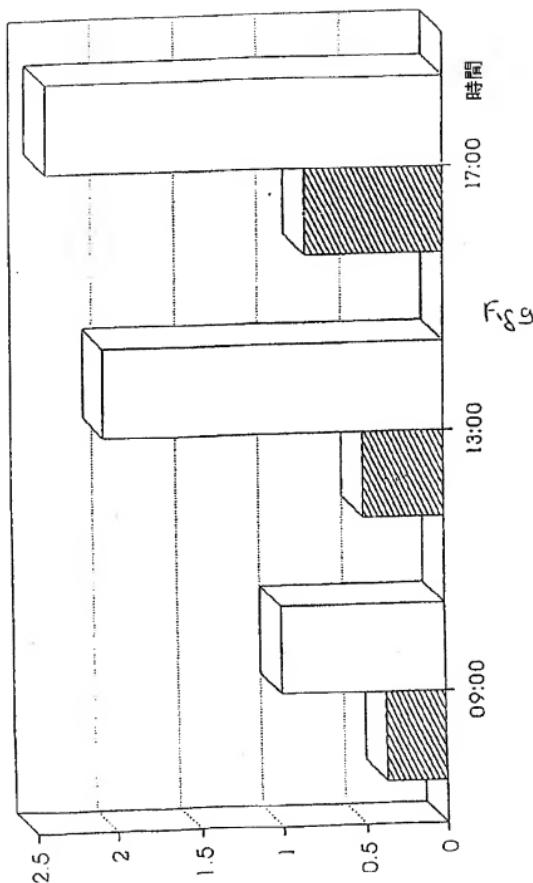
【図7】



【図8】



【図9】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		In international Application No PCT/FR 98/00900
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K35/30 A61K35/54 A23L1/30		
According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K A23L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (names of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 00077 A (INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE) 4 January 1996 cited in the application see the whole document	1-9
A	WO 96 00016 A (INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE) 4 January 1996 cited in the application see the whole document	1-9
A	US 5 449 683 A (WURTMAN R.J.) 12 September 1995 see the whole document	1-9
A	EP 0 502 766 A (INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE) 9 September 1992 cited in the application see the whole document	1-9
	-/-	-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document published prior to or after the international filing date</p> <p>"U" document which may throw doubt on priority, date(s) or whence it is cited to establish the publication date of another creation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document concerning an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		
<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to have an inventive step if the document is combined with one or more other such documents in such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"A" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
1 September 1998	08/09/1998	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5016 Patentenstr. 2 D-2280 MV-Rewinkel Tel. (+49-701) 340-0 Fax (+49-701) 340-3016	Authorized officer Moreau, J	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In.	International Application No.
PCT/FR 98/00900	

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages.	Relevant to claim No.
A	EP 0 502 765 A (INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE) 9 September 1992 cited in the application see the whole document -----	1-9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

	International Application No PCT/FR 98/00900
--	---

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9600077	A	04-01-1996	FR 2721516 A AU 2795395 A CA 2170243 A EP 0719152 A JP 9502458 T	29-12-1995 19-01-1996 04-01-1996 03-07-1996 11-03-1997
WO 9600016	A	04-01-1996	FR 2721481 A AU 689276 B AU 2795295 A CA 2170242 A EP 0719097 A JP 9502360 T	29-12-1995 26-03-1998 19-01-1996 04-01-1996 03-07-1996 11-03-1997
US 5449683	A	12-09-1995	CA 2146151 C EP 0663825 A JP 8502259 T WO 9407487 A US 5641801 A	02-09-1997 26-07-1995 12-03-1996 14-04-1994 24-06-1997
EP 502766	A	09-09-1992	FR 2673513 A AT 140123 T CA 2065571 A DE 69212020 D DE 69212020 T DK 502766 T ES 2092068 T GR 3021197 T	11-09-1992 15-07-1996 09-10-1993 14-08-1996 23-01-1997 07-07-1997 16-11-1996 31-12-1996
EP 502765	A	09-09-1992	FR 2673512 A AT 144902 T CA 2065572 A DE 69214979 D DE 69214979 T DK 502765 T ES 2096052 T GR 3022320 T LV 11853 A LV 11853 B	11-09-1992 15-11-1996 09-10-1993 12-12-1996 05-06-1997 17-02-1997 01-03-1997 30-04-1997 20-10-1997 20-02-1998

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	マーク <sup>7</sup> (参考)
A 61 P 25/00		A 61 P 25/00	
25/28		25/28	
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ , CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, L S, MW, SD, SZ, UG, ZW), AU, BR, C A, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ , PL, RU, US, VN			